

Rhoキナーゼの長期阻害は高血圧ラットにおける拡張不全を改善させる

著者	福井 重文
号	77
学位授与番号	2583
URL	http://hdl.handle.net/10097/45792

氏 名 (本籍)	ふく 井 しげ ふみ 福 井 重 文
学 位 の 種 類	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	医 博 第 2 5 8 3 号
学位授与年月日	平 成 20 年 3 月 25 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学 位 論 文 題 目	Long-term Inhibition of Rho-kinase Ameliorates Diastolic Heart Failure in Hypertensive Rats の研究 (Rho キナーゼの長期阻害は高血圧ラットにおける拡張不全を改善させる)

(主 査)

論 文 審 査 委 員	教授 下 川 宏 明	教授 田 林 暁 一
	教授 伊 藤 貞 嘉	

論文内容要旨

目 的

拡張型心不全（以下，拡張不全；DHF, diastolic heart failure）は主要な心血管病の一つであり，かつその予後は収縮性心不全と同等に不良である事が知られている。しかしながら，その分子メカニズムはいまだ完全には解明されておらず，またその有効な治療法も確立されていない状況である。一方，Rho-kinase は，血管平滑筋細胞の接着や増殖，過収縮といった病態に重要な役割を果たす事が知られており，我々はこれまでの研究で Rho-kinase 経路がマウス心筋梗塞モデルやラット Angiotensin-II 負荷モデルにおいて，心血管の肥大や線維化，酸化ストレスなどの分子メカニズムに重要な役割を果たしている事を示してきた。そこで本研究では Rho-kinase 経路が拡張不全の病態にも関与しているかどうかを検証した。

方 法

確立されたラット拡張不全モデルであるダール食塩感受性雄ラットを生後7週齢から普通食群（0.5%食塩，Control 群）と高食塩食群（8%食塩，DHF 群）に分け，さらに DHF 群を未治療，低用量ファスジル治療群（Rho-kinase 阻害薬，30 mg/kg/day）と高用量ファスジル治療群（100 mg/kg/day）の計4群に分け，10週間後に血行動態的および組織学的検討を行った。このファスジルの用量については，我々の以前の実験に準拠したもので，ラットに投与した場合にその血中濃度が人間における臨床的な治療域に収まる事が知られている用量である。

結 果

生後17週齢において未治療の DHF 群は顕著な高血圧を発症し，それと同時に顕著な心不全を発症した。その心不全は，左室収縮性は保たれており，拡張機能障害に起因するものであった。さらにその不全心筋は左室心筋スティッフネスの増大や心筋細胞の肥大，左室間質の線維化およびスーパーオキシダの産生の増加などに特徴づけられるものであり（全て， $P<0.01$ ），左室間質の線維化はその量的な変化だけでなく，質的な変化（collagen I/III 比の増加）も示した。ファスジル治療は血圧に影響することなく有意にかつ用量依存的に心筋細胞の肥大と線維化を抑制し，その結果として左室心筋スティッフネスを改善し，心不全発症に対する予防効果を示した。またウエスタンブロット法にて，未治療の DHF 群では左室局所の Rho-kinase 活性が有意に亢進していたが，ファスジル治療によりこの Rho-kinase 活性は用量依存的に抑制された（ $P<0.01$ ）。さらに重要な事に左室局所の Rho-kinase 活性は左室心筋のスティッフネスと強い相関関係を示し（ $R=0.74$ ，左室後壁， $R=0.63$ ，中隔， $P<0.001$ ），左室局所の酸化ストレスの指標となる，スー

パーオキシサイドの産生とも有意な相関関係を示した ($P<0.01$)。

結 論

これらの結果は、Rho-kinase 経路が拡張不全の病態に重要な役割を果たしており、またその重要な治療標的となりうる事を示唆している。

審 査 結 果 の 要 旨

拡張型心不全（以下、拡張不全）は主要な心血管病の一つであり、かつその予後は収縮性心不全と同等に不良である事が知られている。しかしながら、その分子メカニズムはいまだ完全には解明されておらず、またその有効な治療法も確立されていない状況である。

この研究では、Rho-kinase 経路が種々の心筋のリモデリングに関与し、かつ血管平滑筋細胞の過収縮（硬化）に関与する事が示されて来ている事に注目し、Rho-kinase 経路が拡張不全の病態においても心筋の硬化に関与しているのではないかとの仮説を立て、その解明を試みている。具体的には、確立された拡張不全の動物モデルであるダールラットを用い、生後7週齢から8%の高食塩食を投与し、その心不全期（17週齢）に心筋における Rho-kinase の活性の変化を調べるとともに、その阻害薬であるファスジルを投与する群を別に作成し、血行動態等に対する治療効果を検討している。

未治療の拡張不全ラットにおいては、コントロールラットと比べ有意な心筋局所の Rho-kinase の活性の上昇を認めており、その活性は、拡張不全において重要な拡張機能障害の指標の一つである心筋スティッフネスと強い正の相関関係にあることを示している。さらに、Rho-kinase 経路の阻害薬であるファスジルを生後7週齢から投与した拡張不全の治療群では、血圧降下作用を示さずに、心筋局所の Rho-kinase 活性が有意に低下し、かつ心筋スティッフネスの改善および血行動態の改善が示されている。

以上の結果から、Rho-kinase 経路は拡張不全の病態において重要な役割を果たすとともに、その重要な治療標的となりうる、と結論している。

本研究は動物モデルを用い拡張不全の病態における Rho-kinase 経路の関与を明らかにし、かつ Rho-kinase 経路の抑制が血行動態の改善につながる事を明らかにした、とても興味深い研究である。特に拡張不全の病態に最も重要と考えられる心筋スティッフネスに着目し、それと Rho-kinase 経路との密接な関係を示した事が興味深い。本研究では、Rho-kinase 経路の活性化がスティッフネスの上昇を引き起こす原因として主に心筋の肥大と線維化が重要である事を示したが、それ以外にも Rho-kinase 経路の心筋細胞自体への直接作用などの可能性も考えられ、それらに関しては今後の検討課題である。ヒトの拡張不全の病態においても同様に Rho-kinase 経路の関与が示唆される事から、今回の結果は臨床的にも意義のある研究結果である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。